

Tratamiento del dolor posquirúrgico con la administración epidural simultánea de Ropivacaina y Fentanil Mediante Bomba de Infusión en Pacientes Sometidas a Histerectomía Total Abdominal.

¹Marín Romero Carmen, ¹Juárez Herrera Emmanuel, ¹Soto Rivera Bernardo, ¹Gómez Rojas Juan Pablo, ¹Gordillo Parra Alejandra. ² González Barrios Juan Antonio, ³ Rangel Garnica Rubén.

¹Médicos anestesiólogos Hospital Regional "1º de Octubre" ISSSTE, México D. F. ² D. en C. Hospital Regional "1º de Octubre" ISSSTE, México D. F. ³ Jefe del Servicio de Anestesiología Hospital Regional "Vasco de Quiroga", ISSSTE Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dra. Marín Romero Carmen. Av. IPN 1669, colonia Magdalena de Las Salinas, CP CP 07060, teléfonos 55866011 extensión 126

Recibido: febrero 2005 - Aceptado: junio 2005

Resumen

Introducción.- El dolor posquirúrgico de la Histerectomía Total abdominal (HTA) tiene varias causas. **Objetivo.-** fue comparar la administración de Ropivacaina/Fentanyl en infusión (grupo experimental) contra Ropivacaina/Fentanyl en bolos aplicados ambos en el espacio peridural y su efecto en el dolor y eventos adversos. **Material y métodos.-** Ensayo clínico controlado de pacientes ginecológicas sometidas a HTA. La evaluación del dolor fue con la escala visual análoga (EVA). El análisis estadístico para grupos no paramétricos con significancia de 0.05. **Resultados.-** Se incluyeron 30 pacientes divididas en dos grupos de 15. En el grupo experimental el grado de dolor fue menor a las 6, 12, 18 horas ($p=0.001$, 0.001 y 0.020 respectivamente). No existieron diferencias en parámetros hemodinámicos ni en eventos adversos. **Conclusión.-** Se recomienda incrementar muestra, aparentemente mejor analgesia con infusión. **Palabras Clave.-** Ropivacaina, Fentanyl, infusión.

Summary

Introduction.- Postoperative pain after a total abdominal hysterectomy has a many causes. The aim of this study was to evaluate the administration of continuous epidural infusion of ropivacaine/fentanyl (experimental group) versus ropivacaine / fentanyl in bolus on pain scores and side effects. **Methods and material.** Clinic controlled assay of patients undergoing a total abdominal hysterectomy. The pain evaluation was with visual analog score (VAS). We used statistic analysis for non parametric groups with significance 0.05. **Results.** A total of 30 patients were included, in two groups of 15. In the experimental group the pain was less at 6,12,18 hr ($p=0.001$, 0.001 y 0.020) in comparison with control group. There were not differences in hemodynamic variables neither on side effects. In conclusion the epidural infusion of ropivacaine/fentanyl apper to be better than bolus administration. Is advisable to increase the sample. **Keyword:** Ropivacaine, Fentanyl, Infusion.

Introducción.

La Asociación Internacional para el estudio del dolor define a éste como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, vinculada con lesión real o potencial de tejidos o descrita en términos de dicho daño.¹ Las principales estrategias para cuantificar el dolor incluyen a las escalas de calificación numérica, análoga visual, de categorías y alivio del dolor.¹ El dolor postoperatorio es causado por

la estimulación de terminaciones nerviosas libres. Las terminaciones nerviosas libres en piel y en tejido conectivo pueden ser estimuladas por presión, calor, pero más comúnmente por la estimulación química, consecuencia de lesión o inflamación del tejido, misma que resulta de la producción y acumulación de variedad de sustancias como son prostaglandinas, bradicininas, histamina, serotonina, entre otras. Estas sustancias estimulan terminaciones nerviosas

Artículos originales

libres desencadenándose un impulso nervioso que se transmite a lo largo del nervio periférico hacia el asta dorsal de la médula espinal, donde hace sinapsis con células del tracto espinotalámico que transporta los impulsos a lo largo de la médula a través del tallo cerebral al tálamo de donde son enviados a varias áreas de la corteza cerebral. Los opioides son fármacos que han sido utilizados en el tratamiento del dolor durante miles de años. El término opiáceo se refiere a toda aquella sustancia (natural o semisintética) derivada del opio, tenga o no actividad similar a la Morfina, el término opioide incluye las drogas naturales, semisintéticas, así como a los ligandos endógenos para los receptores a opiodes m (MOR), receptores a opiodes d (DOR) y receptores a opiodes k (KOR), entre los que se encuentran las Enkefalinas, Endorfinas y Dinorfinas esta familia de fármacos ejercen su efecto analgésico a través de la estimulación del receptor de membrana específico del tipo MOR-1H, aunque se ha observado efecto analgésico menos potente con la estimulación de los receptores MOR de tipo ^{2,3}, la estimulación de estos receptores por agonistas opioides inducen la cascada de señalización mediada por proteínas $G_{i/o}$, cada familia de receptores muestra una preferencia de unión a un ligando endógeno en particular, β -endorfina para MOR, enkefalinas para el DOR, dinorfinas para el KOR y orfanina F/Q para ORL-1. Recientemente se han identificado dos péptidos denominados endomorfina 1 y 2 que tienen una alta afinidad por el MOR. Los opioides actúan de manera esteroespecífica sobre receptores situados en SNC y Médula Espinal. Los analgésicos opioides actúan a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico inhibe la liberación de la sustancia P, DA, NA y Ach en el SNC. A nivel postsináptico induce la disociación de las proteínas $G_{i/o}$ con lo que la fracción a que disminuye la actividad de la enzima adenilato ciclasa e inhiben la actividad eléctrica espontánea o inducida por estimulación nerviosa nociceptiva y mediante el incremento en la liberación de glutamato reduce la velocidad de descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica.^{8,18} Los anestésicos locales tienen una estructura química tripartita: anillo aromático (lipofílico), una cadena intermedia y grupo amídico (con un coeficiente partición sol/agua cercano a 1). Estos anestésicos producen un bloqueo reversible de la conducción de los impulsos eléctricos a largo plazo en las fibras nerviosas mielinizadas,⁶ han sido utilizados en anestesia regional, tópica, y como antiarrítmico.⁵ Dentro de los anestésicos tipo éster se encuentra Procaína y Tetracaína, en los de tipo amida se encuentran la Lidocaína, Mepivacaína, Bupivacaína y Ropivacaína. La Ropivacaína es una amida descrita como hidrocloreuro de S-(-)-1-propil-2-6 pipicolaxida, con peso molecular de 328.89. Se absorbe hacia el torrente vascular desde el espa-

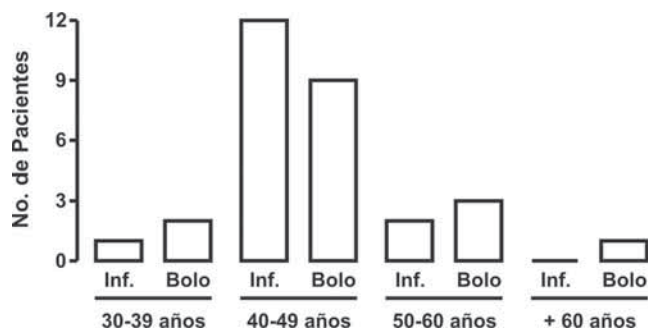


Figura 1 Distribución en grupos etáreos de las pacientes que participaron en el estudio de analgesia posquirúrgica continua. Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomía total abdominal por parte del personal integrante del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital regional 1° de Octubre, ISSSTE.

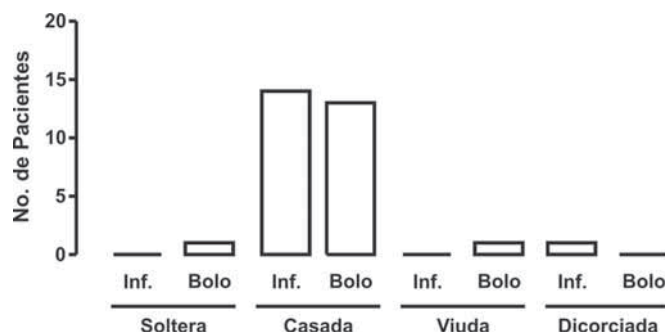


Figure 2. Distribución de acorde al estado civil de las pacientes que participaron en el estudio de analgesia posquirúrgica continua. Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomía total abdominal por parte del personal integrante del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital regional 1° de Octubre, ISSSTE.

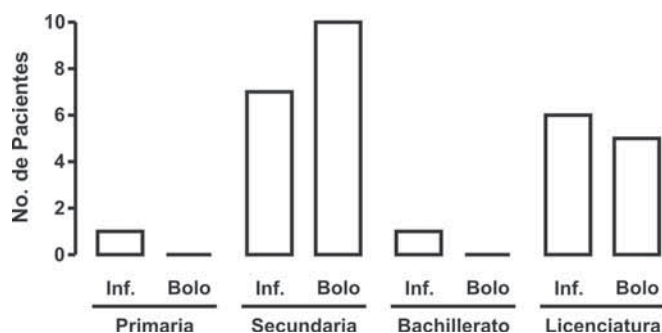


Figure 3. Distribución de acorde al grado de escolaridad de las pacientes que participaron en el estudio de analgesia posquirúrgica continua. Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomía total abdominal por parte del personal integrante del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital regional 1° de Octubre, ISSSTE.

cio extradural, obteniéndose concentraciones plasmáticas discretamente mayores que Bupivacaína. Se une a proteínas en un 94 a 96%¹⁹ Comparten semejanzas estructurales con la Mepivacaína y Bupivacaína excepto por que la primera tienen metilado el átomo de nitrógeno de la piperidina, la Bupivacaína tienen un grupo butil y la Ropivacaína un grupo propil.⁷ Ropivacaína es un anestésico de acción prolongada, ligeramente menor que la Bupivacaína pero al parecer con mayor grado de diferenciación de bloqueo motor y sensitivo⁸, tiene menor efecto cardiotoxico y neurotóxico que la Bupivacaína.^{7,9,12} La adición de opioides a soluciones con anestésico local produce muy buena analgesia durante la cirugía y se conserva durante el período postoperatorio, los opioides tienen un efecto sinérgico al actuar sobre MOR y KOR localizados en las láminas de Rexed I, II y V del asta dorsal de la Médula Espinal, estos fármacos inhiben la transmisión aferente primaria a este nivel^[10,11] durante la transmisión por el fascículo espinotalámico.¹¹ La influencia sinérgica que ejerce el fármaco opioide sobre el efecto analgésico de los anestésicos locales aun se encuentra en controversia.⁹ El uso de anestésicos locales epidurales en combinación con opioides incrementa la analgesia con menores efectos adversos en comparación con el uso de uno y otro anestésico solo. El comienzo y duración de la analgesia con opioides intrarraquídeos guarda relación estrecha con su liposolubilidad, en general los opioides tienen gran liposolubilidad en este caso se encuentra el fentanil que tienen un tiempo de acción relativamente breve y tienen menos efectos adversos que los de la Morfina. Entre los medicamentos que se usan con mayor frecuencia para producir analgesia epidural se encuentran los anestésicos locales (Bupivacaína y Ropivacaína) a los opioides (Morfina, Fentanil, Alfentanil, Sulfentanil, Buprenorfina, Nalbufina). La calidad analgésica es superior con la adición de Fentanil a la Ropivacaína.¹⁵ La infusión continua de estos fármacos ofrece un mejor control de dolor y menos toxicidad a la observada con la administración en bolos.^{1,19} Estudios en voluntarios saludables y pacientes postoperados encontraron que la Ropivacaína al 0.2% es una concentración optima

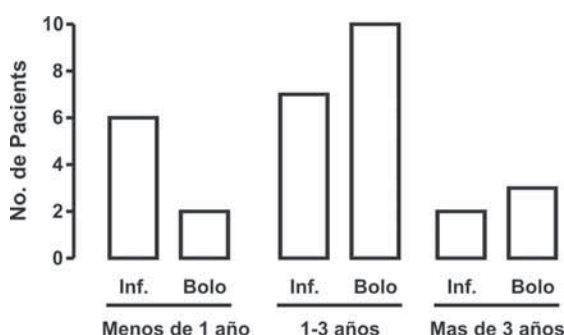


Figure 4 Distribución de las pacientes que participaron en el estudio de analgesia posquirúrgica continua de acuerdo al tiempo de evolución del padecimiento actual. Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomía total abdominal por parte del personal integrante del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital regional 1° de Octubre, ISSSTE.

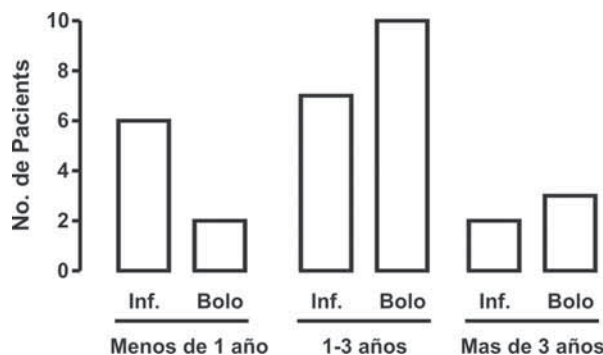


Figure 5 Distribución de las pacientes que participaron en el estudio de analgesia posquirúrgica continua de acuerdo a los resultados de la Biometría Hemática. Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomía total abdominal por parte del personal integrante del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital regional 1° de Octubre, ISSSTE.

para infusión.¹⁷ La Ropivacaína-Fentanil en infusión (PCA) provee mejor analgesia dando además una más rápida recuperación después de cirugías de abdomen.¹⁶ La Ropivacaína produce un bloqueo sensitivo y motor bien diferenciado (buena calidad analgésica con prolongada función motora, hasta un 80% de los pacientes tiene bloqueo motor no medible en la escala de Bromage).¹¹ El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la administración de Ropivacaína y Fentanil por vía epidural en infusión disminuye la valoración subjetiva del dolor en pacientes sometidas a Histerectomía Total Abdominal comparado con administración en bolos.

Material y Métodos

Se incluyeron 30 pacientes que cumplieron con las características propias del diseño del estudio para ser intervenidas de Histerectomía total abdominal en el Hospital Regional 1° de Octubre y en el Hospital General "Vasco de Quiroga" del ISSSTE, de Morelia Michoacán. Una vez obtenido el consentimiento informado por parte de éstas, se dividieron para su estudio en 2 grupos, el grupo 1. Pacientes manejadas con infusión continua de Ropivacaína y Fentanil por vía epidural para analgesia posquirúrgica y grupo 2. Pacientes manejadas con bolos de Ropivacaína y Fentanil vía epidural para su analgesia, con 15 pacientes cada uno. Se incluyeron pacientes de 30-60 años de edad programadas para Histerectomía Total Abdominal por diagnóstico de Miomatosis Uterina. Con Valoración de estado físico ASA I-II (anexo 1), derecho-habientes, con hoja de autorización firmada, alfabetas, sin Enfermedad Psiquiátrica, con Integridad Neurológica. Se excluyeron pacientes con alergia a alguno de los fármacos utilizados en el estudio, alguna alteración cutánea o infección periférica localizada en el sitio de pun-

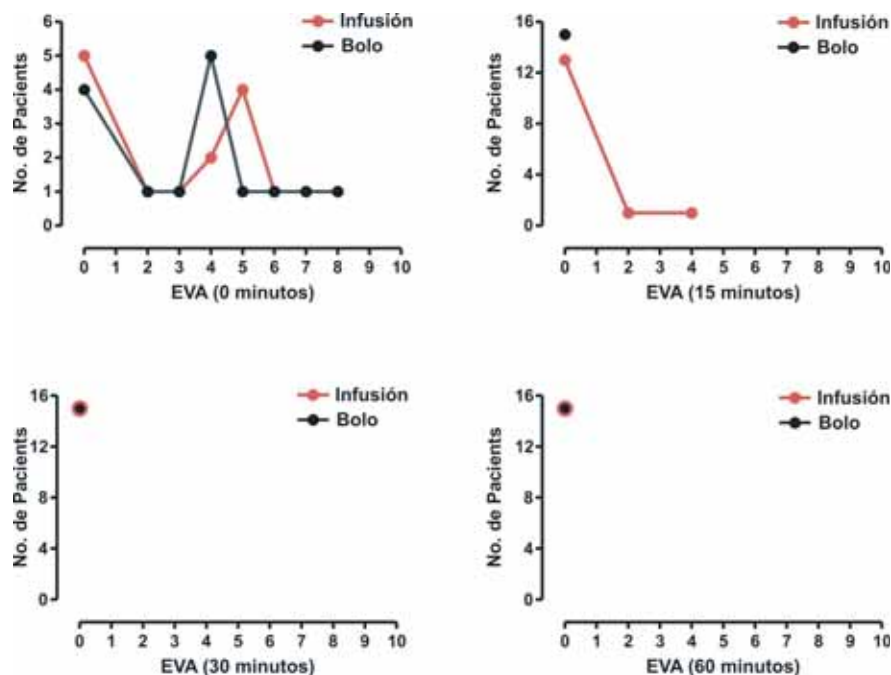


Figure 6. Comparación de la evaluación del EVA a los 0, 15, 30, 60 minutos presentado en los grupos de infusión y bolos.

ción, dolor crónico de espalda o cirugía previa en la columna lumbar, escoliosis o lordosis, con coagulopatía o en tratamiento con fármacos que alteren la función plaquetaria o cardiovascular, se eliminaron pacientes con punción inadvertida de duramadre, o con sangrado transquirúrgico importante, hipotensión severa, bloqueo fallido o incompleto, o cualquier situación que obligara a cambiar de técnica anestésica.

Todas las pacientes programadas para Histerectomía Total Abdominal ingresaron a quirófano con una vía IV permeable, se monitorizó presión arterial, frecuencia cardíaca, trazo electrocardiográfico, frecuencia respiratoria, pulso-oximetría. Se administró carga hídrica con soluciones cristaloides a 10 ml./Kg. Se dio apoyo de oxígeno suplementario por puntas nasales a 3ltsx'. Se colocó a la paciente en posición decúbito lateral izquierdo, con cuello y piernas flexionadas, se identificó L2 -L3 de acuerdo a referencias óseas de Columna Vertebral Lumbar, se realizó técnica antiséptica de la región, se introdujo la aguja de Touhy No.17 en el espacio epidural utilizando la técnica de pérdida de la resistencia para la identificación del espacio peridural. Se administró una dosis prueba de 2 ml de Lidocaína al 2%, se rotó la aguja de Touhy en dirección cefálica y se introdujo el catéter. Posteriormente se completó la dosis anestésica con Lidocaína al 2% a 5-7 mg/kg. Se inició intervención quirúrgica. Se administró una 2^{da} dosis durante el período transquirúrgico si la cirugía se prolongó. Al término de la cirugía la paciente pasó a la sala de recuperación, a todas las pacientes se les asignó un grupo al azar mediante un sobre cerrado. El régimen de trata-

miento inició una hora después de la última dosis del anestésico local administrado en quirófano, se registraron signos vitales, EVA, y Bromage. A los pacientes que integraron el Grupo 1 se les administró Ropivacaína al 0.2% (2 mg/ml) a .8 mg/kg + Fentanil 10 mg/kg en infusión peridural continua durante 24 hrs. a una velocidad de infusión de 2 ml/hr (volumen total de 48 ml), se utilizaron bombas de infusión elastoméricas. A las pacientes del Grupo 2 se les administró Ropivacaína 0.2% .8 mg/kg + fentanil 10 mg/ml para 24 hrs. en bolos cada 6 hrs. En la sala de recuperación y previa instrucción a las pacientes para que pudieran identificar y contestar las preguntas realizadas para la obtención de los datos especificados en la cédula de recolección de datos, se evaluó y se registró la intensidad del dolor que el paciente refirió mediante la evaluación no cegada de la Escala Visual Análoga (EVA), en donde el valor de 0 significa ausencia de dolor y un valor máximo de 10 puntos que significa dolor intenso (anexo 2), posteriormente se realizaron evaluaciones seriadas en períodos de 0,15,30min,1,6,12,18 y 24 hr., y se complementaron con evaluaciones de altura y bloqueo motor, Bromage (anexo 3), así como los cambios en los signos vitales y los efectos colaterales que sean observados durante las primeras 24 horas del postoperatorio al cumplir éstas se retiró el catéter y se dio por terminado el estudio. El protocolo fue autorizado por el comité de Ética del Hospital Regional. Se realizaron análisis descriptivos con medidas de tendencia central y para la comparación entre grupos independientes con pruebas no paramétricas (U Mann Whitney) dando un alfa de 0.05.

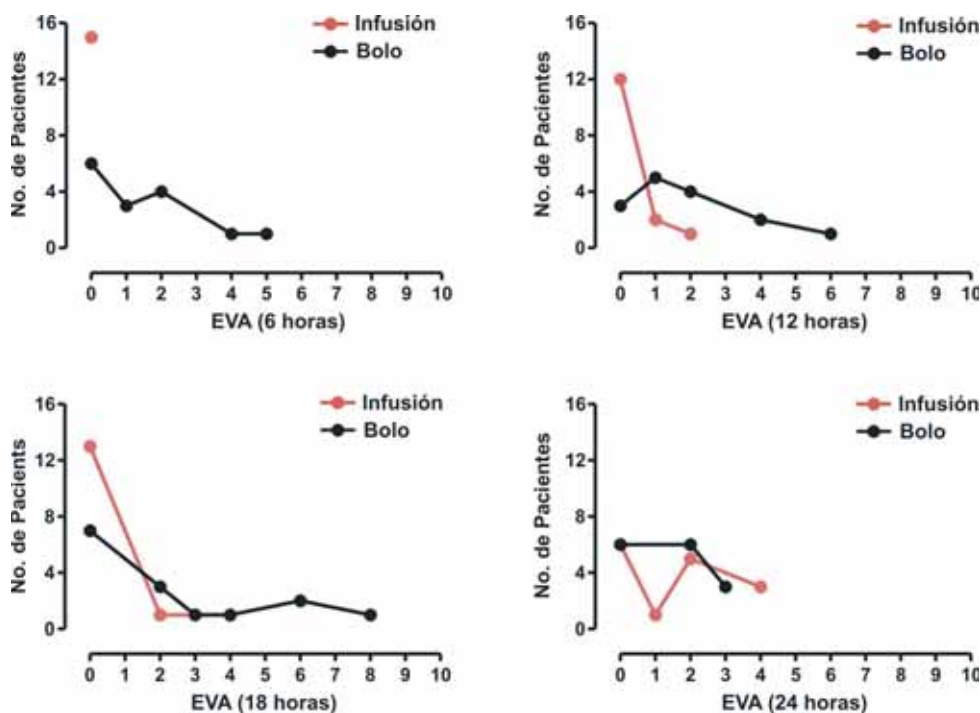


Figure 7. Comparación de la Evaluación del EVA a las 6, 12, 18 y 24 hrs. entre los grupos de infusión y bolos.

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes postoperadas de histerectomía por Miomatosis Uterina (inicio del padecimiento en promedio vario de 1- 3 años Fig. 4) bajo anestesia regional, bloqueo epidural se dejó el catéter epidural para el manejo del dolor posquirúrgico. Después de transcurrido el efecto anestésico transquirúrgico se realizó la evaluación del dolor mediante la escala visual análoga (EVA), presión arterial, FC, FR, altura del nivel sensitivo, escala de Bromage. Se dividieron para su estudio en grupo 1 (n=15) pacientes con Ropivacaína 0.2% (2mg/ml) a .8 mg/kg mas Fentanil 10 mg/kg para 24 hrs., volumen total 48ml a pasar 2 ml/hr, mediante bombas de infusión este grupo incluyo 15 paciente de las cuales 11 fueron valoradas como ASA I y 4 como ASA II, predominando el grupo etario de 40 a 49 años, 12 pacientes, el grupo 2 (n= 15) pacientes a las cuales se les administro Ropivacaína al 0.2% (2mg/ml) a .8 mg/kg con fentanil 10 mg/kg para 24 hrs. para 24 hrs. administrados en bolos cada 6 hr. En este grupo 9 de las pacientes fueron valorados como ASA II, predominando el grupo etario de 40 a 49 años de edad (fig. 1). No hubo diferencia significativa en el estado civil, escolaridad entre ambos grupos (fig 2,3). En cuanto a Hb, Hto y plaquetas no fue significativa su diferencia entre ambos grupos (fig 5). En lo que se refiere a la evaluación del dolor con la escala de EVA se encontró cambios significativos en el grupo 1, a las 6, 12 y 18 hrs. con una $P = .001$, $P = .001$ y $P = .020$ respectivamente. De modo que en el GRUPO 1 se encontró a las 6

hrs. un EVA 0 como mínimo y EVA 0 como máximo, a las 12 hrs. un EVA 0 como mínimo y EVA 2 como máximo, finalmente a las 18 horas un EVA 0 como mínimo y EVA 4 como máximo, mientras que en el GRUPO 2 se encontró a las 6 hrs. un EVA 0 como mínimo y EVA 5 como máximo, a las 12 hrs. un EVA 0 mínimo EVA 6 como máximo, a las 18 hrs. un EVA 0 como mínimo y EVA 8 como máximo. A los 0, 15, 30 min., 1 hr. y 24 hrs. no diferencia significativa. No hubo diferencias significativas en la TAS y TAD, FC y FR. La altura del nivel sensitivo se mantuvo en T8 en ambos grupos, en la escala de Bromage no se encontró diferencia significativa en ambos grupos Bromage de 0 a los 15 min. de iniciado ambos regímenes de tratamiento. Cabe mencionar que en el grupo de Ropivacaína-Fentanil en bolos el EVA tuvo discreta relación con la disminución del nivel sensitivo de T 8 a T10, EVA mayor al disminuir el nivel sensitivo. Los efectos adversos que se presentaron en la muestra total, estadísticamente no son significativos, sin embargo cabe mencionar que estos fueron hipotensión 13.3% 2 pacientes grupo 1 y 2 grupo 2, y nausea 3.3% 1 paciente del grupo 2.

Discusión

En un estudio realizado por Etches, Richard y cols ^[21] cuya propuesta fue determinar si la infusión epidural de ropivacaína 0.2% proveía de analgesia efectiva con baja incidencia de bloqueo motor y baja incidencia de efectos

Artículos originales

adversos en cirugía baja abdominal, con un índice de 6,8,10 o 14 ml/h 12, 16, 20,28 mg/hr (4 mg/Kg. mínimo) respectivamente por 21 hr., su resultado fue analgesia satisfactoria aunque en aproximadamente un 30% de los grupos en los que se utilizó 6,8,10 ml/hr se presentó bloqueo motor demostrable, y un 63% de los pacientes del grupo de 14 ml/hr, muy probablemente relacionado con la dosis utilizada, comparado con nuestro estudio en el cual se utilizó en el cual la dosis de .8 mg/kg de Ropivacaina 0.2% con Fentanil 10 mcg/ml para 24 hrs. a una velocidad de 2 ml/hr y la analgesia fue satisfactoria, sin bloqueo motor por lo que estamos de acuerdo en que Ropivacaina-Fentanil proporciona buena analgesia postoperatoria pero diferimos en la dosis utilizada por Etches y cols ya que a menor concentración de ropivacaina provee analgesia comparable y produce menos bloqueo motor.

La analgesia epidural continua con Ropivacaina 0.2%-Fentanil en las primeras 24 hrs. de postoperatorio proporciona un adecuado control del dolor, es bien tolerada con mínimos cambios aunque la administración en de Ropivacaina-fentanil en bolos también provee de buena analgesia postoperatoria se presenta un EVA mayor comparado con la administración en infusión por la farmacocinética de la infusión como fue demostrado en un

estudio realizado por Scott, David A. y cols²² donde evaluaron la eficacia y farmacocinética de la infusión a largo tiempo de Ropivacaina epidural para analgesia postoperatoria, donde se concluyó que concentración plasmática de ropivacaina y su metabolito Pipecoloxylidide incrementan profundamente la duración de la infusión. Esto explicado en base a los cambios en el grado de unión a la proteína plasmática (alfa 1-ácido glicoproteína, AAG), y se relaciona con los cambios en las concentraciones de esta proteína que incrementan como resultado de la intervención constantes vitales, sin bloqueo motor, y con mínimos efectos adversos.

Conclusiones

Concluimos que administración en infusión provee de mejor efecto analgésico prolongado, ya que los EVAs registrados en diferentes periodos de tiempo fueron menores en el grupo de infusión comparado con los del grupo de bolos. Los cambios en las variables hemodinámicas no fueron significativos en ambos grupos, la altura del nivel sensitivo no fue significativa, en bloqueo motor evaluado con la escala de Bromage nos demostró que la ropivacaina-fentanil en infusión a las dosis y concentraciones utilizadas no produce bloqueo motor, lo que da seguridad y confianza a las pacientes para incorporarse si así lo desean.

Bibliografía

1. D. Loeser John M.D., H. Butter, Sthefen. C Chapman Richard C. Turk Dennis. Bonica Terapéutica del Dolor. Volumen I, Tercera edición 2003.
2. M. González Barón, A. Ordóñez Gallego. Dolor y cáncer Capítulo 6, Página 137.
3. Pleuvry Bj: The endogenous opioid system. System. Anaesthetic pharmacology Review 1:114,1993.
4. Pasternak GW : Pharmacological mechanisms of opioid analgesic. Clin Neuropharmacol 16: 1, 1993.
5. Barash G. Paul. Bruce Cullen, Stuelting Robert K, Anestesia Clínica. Tercera Edición Volumen 1. 14:390.
6. Scott D. Bruce Técnicas de Anestesia Regional. 2ª Edición 1995. Pag 15
7. Turner 6, Blake D., Bucland M., Chamley D. British Journal of Anaesthesia 1996;76:606-610.
8. PAC Anestesia II Nuevas anestésicos locales isómeros: Ropivacaína y levobupivacaína Pag 51.
9. Hoffmann Kickfer: Acta Anaesthesiol scand Vol 46 (3). March 2002 316-321.
10. Update in Anaesthesia Issue 13 (2001) Article 11: Page 4 Epidural Management and choice drugs.
11. Danilo Jankovic y Chistopher Wells. Bloqueos Regionales 2a. Edición 41 Pag 307. Editorial Prado.
12. D'Angelo R. Are the new local anesthetic worth their cost? Acta Anesthesiol scand 2000: 44: 639-641.
13. Guillermo Aréchiga Ornelas. Dolor y Paliación, Editorial Cuellar Pag 559 Enero 2001.
14. Mizoguen, HW, Hsiang -En, Narita Minoru Lack of m-opioid Receptor-Mediated G-Protein Activation in the spinal cord of mice lacking Exon I or Exon 2 y 3 of MOR-1 Gene J Pharmacol Sc 93, 423-429 (2003).
15. Lee Wk, Yu Kl, Tang Cs, Lee Ls, Ropivacane 0.1% with or without fentanyl for epidural postoperative analgesia: a randomized double-blind comparison. Kaoh suing J Med SCI. 2003 Sep; 19 (9):458-63.
16. Steimber RB, Liu SS, Wucl Comparison of rupivacaine fentanyl patient-controlled epidural analgesic with morphine intravenous patient-controlled analgesic for perioperative, analgesic and recovery after open colon surgery. J Clin Anesth 2002 Dec; 14 (8): 571-7.
17. Ternner G. D, Blake Muckland. Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery. Br J of Anaesthetic 2996; 76: 606-610.
18. Mizoguchi H, Tseng Leon F, Suzuki t, Sora Ichiro .Differential Mechanism of G- Protein Activation Induced by Endogenous m-Opioid Peptides, Endomorphin and b-Endorphin. Jpn.J.Pharmacol.89,229-234(2002)
19. Whizar-Lugo, Corral Cisneros, Chombo-Sanchez. Nuevos anestésicos locales isoméricos: Ropivacaína y levobupivacaína. Revista Virtual Latinoamericana de Anestesia Vol 1 Feb 2003 No 0.
20. Lui, Spencer S.MD; Moore, James M.MD, Luo, Amy. Comparación of three solutions of Ropivacaine/Fentanyl for Postoperative patient controlled epidural analgesia. Anesthesiology 90 (3):727-733, March 1999.
21. Etches, Richard C.MD, FRCPC; Writer, W.D.R MB, FRCA, Continuous Epidural Ropivacaine 0.2% for analgesia After Lower Abdominal Surgery. Anesthesia & Analgesia. 84(4):784-790, April 1997.
22. Scott, David A.; BS MB FANZCA; Emanuelsson. Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural Ropivacaine infusion for postoperative analgesia. Anesthesia & Analgesia.85(6):1322-1330, December 1997.